Aus der Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. Dr.h.c. J. Ströder

BEEINTRÄCHTIGUNG DER ZELLULÄREN IMMUNITÄT BEI DER AKUTEN VIRUSHEPATITIS IM KINDESALTER nachgewiesen mit Intrakutantesten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gisela Honerjäger
aus Frankfurt am Main

Würzburg, den 8. Oktober 1979

1980

Aus der Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. Dr.h.c. J. Ströder

BEEINTRÄCHTIGUNG DER ZELLULÄREN IMMUNITÄT BEI DER AKUTEN VIRUSHEPATITIS IM KINDESALTER nachgewiesen mit Intrakutantesten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gisela Honerjäger
aus Frankfurt am Main

Würzburg, den 8. Oktober 1979

Referent: Professor Dr. Dr.h.c. J. Ströder

Korreferent: P. D. Dr. I. Auer

Dekan: Professor Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 18.6.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	ALLGEMEINER TEIL	2
	1. Beeinflussung der zellulären Immunität	2
	2. Heutiges Wissen über die zelluläre Immunität bei akuter Virushepatitis	2
III.	FRAGESTELLUNG	6
IV.	PATIENTENGUT und METHODIK	6
V.	ERGEBNISSE	15
	1. Protokoll der Einzelergebnisse	15
	2. Beschreibung und Auswertung	34
VI.	DISKUSSION	40
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	47
L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S		I - II

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0046

I. E I N L E I T U N G

Bei den verschiedenen Formen der Hepatitis scheinen zelluläre Immunreaktionen den Verlauf wesentlich zu beeinflussen (4, 15, 16). Dies zeigt sich z.B. darin, daß Patienten mit gestörter zellulärer Immunität häufiger chronische Verlaufsformen entwickeln als Patienten ohne einen solchen Defekt (15).

Einige Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit akuter Hepatitis führten zu dem Ergebnis, daß zelluläre Immunreaktionen im akuten Krankheitsstadium abgeschwächt verlaufen (5,8). Dasselbe Phänomen ist auch bei anderen Virusinfektionen beobachtet worden (9, 11, 14). Als erster hat es VON PIRQUET beschrieben: Er führte Tuberkulinteste bei Kindern mit Masern durch und entdeckte, daß tuberkulinpositive Kinder nach Ausbruch des Exanthems für einige Tage ihre Fähigkeit verloren, auf Tuberkulin zu reagieren (13).

Mit dem Rückgang der Tuberkulosedurchseuchung und der Verschiebung der Infektion in ein späteres Lebensalter hat der Tuberkulintest in der Tuberkulosediagnostik an Bedeutung gewonnen. Eine regelmäßige Kontrolle der Tuberkulinreaktion im Kindesalter ermöglicht die frühzeitige Erkennung einer Tuberkuloseinfektion. Entsprechende Hautteste werden daher routinemäßig bei der stationären Aufnahme in die Universitätskinderklinik Würzburg durchgeführt.

Es stellte sich deshalb die Frage, ob der Tuberkulintest auch bei Kindern mit akuter Hepatitis sinnvoll ist.

II. A L L G E M E I N E R T E I L

1. Beeinflussung der zellulären Immunität

Die zelluläre Immunität wird von zahlreichen Faktoren beeinflußt. Einige seien im folgenden genannt: In hohem Alter (3, 18) und bei immunsuppressiv behandelten Personen (18) findet sich eine verminderte Bereitschaft, Hautreaktionen vom verzögerten Typ zu entwickeln. Maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome, können zelluläre Immunreaktionen beeinträchtigen.

Bei einer Reihe von akuten Virusinfektionen konnte eine vorübergehende Unterdrückung der zellulären Immunität nachgewiesen werden. VON PIQUET fand, daß bei einer Infektion mit Masern die Hautreaktion auf Tuberkulin ausblieb (13). Eine im akuten Krankheitsstadium gestörte zelluläre Immunität ist seither bei einigen weiteren Virusinfektionen beschrieben worden, so z. B. bei Mumps (9), Grippe (14) und infektiöser Mononukleose (11).

2. Heutiges Wissen über die zelluläre Immunität bei akuter Virushepatitis

Methoden

Die zelluläre Immunität im akuten Stadium der Virushepatitis ist mit verschiedenen Methoden untersucht worden; die häufigsten sind die Stimulation der Lymphozyten mit dem Mitogen Phythämagglutinin (PHA), der Dinitrochlorobenzol(DNCB)-Test und Hautteste mit weitverbreiteten Antigenen.

Bei der PHA-Stimulation handelt es sich um eine Untersuchung in vitro. Die Lymphozyten gesunder Individuen werden durch dieses Mitogen unspezifisch stimuliert; es bedarf keiner vorherigen Sensibilisierung. PHA aktiviert in der Hauptsache T-Lymphozyten; eine mangelnde Stimulierbarkeit läßt daher auf eine Funktionsstörung dieser Zellen schließen.

Der DNCB-Test ist eine Untersuchung in vivo: Es wird getestet, ob sich der Mensch mit einem neuen Antigen, dem Dinitro-

chlorobenzol, sensibilisieren läßt. Das DNCB wird zunächst intra- oder perkutan appliziert. Nach zwei bis drei Wochen wird dann mit einer Testdosis geprüft, ob die Sensibilisierung stattgefunden hat. Der Gesunde hat sich innerhalb dieser Zeit sensibilisiert und entwickelt eine verzögerte Reaktion auf das DNCB.

Es gibt einige weitverbreitete Umwelt-Antigene, mit denen ein großer Teil der Bevölkerung im Laufe seines Lebens in Kontakt kommt. Bei bestehender Sensibilisierung führt die intrakutane Injektion eines solchen Antigens, wie z. B. des Tuberkulins, zu einer verzögerten Reaktion. Diese beruht auf zellulären Immunmechanismen. Daher eignen sich solche Untersuchungen für die Beurteilung der zellulären Immunität.

Die in dieser Arbeit verwendeten Antigene haben sich bei verschiedenen immunologischen Untersuchungen bewährt, da sie zu einem hohen Prozentsatz an Hautreaktionen führten (12, 17). Besteht eine Sensibilisierung gegenüber dem Testantigen, so ist die Stärke der Hautreaktion außerdem noch abhängig von der Funktion zellulärer Immunmechanismen. An einer Hautreaktion vom verzögerten Typ sind zahlreiche, zum Teil noch unbekannte Faktoren beteiligt, und zwar sowohl zelluläre, wie T-Lymphozyten und Makrophagen, als auch humorale, wie Lymphokine und andere Entzündungsmediatoren (1).

Einige Autoren berichteten von geringer Reproduzierbarkeit wiederholt durchgeführter Hautteste (3, 12). Möglicherweise wirkt das Testantigen sensibilisierend oder als Boosterung, so daß der nachfolgende Test mit verstärkter Reaktion beantwortet wird. Um den Einfluß früherer Hautteste auf die Reaktivität bei erneuter Testung zu erfassen, wurden in der vorliegenden Arbeit fünf gesunde Kinder (Kontrollgruppe B) ebenso wie die Patienten im Abstand von einigen Wochen getestet.

Bisher vorliegende Ergebnisse bei Kindern und Erwachsenen

Die PHA-Stimulierbarkeit von Lymphozyten im akuten Stadium der Virushepatitis ist vielfach untersucht worden: SODOMANN

und HAVEMANN (16) untersuchten 12 Patienten mit Australia-Antigen-positiver und 2 Patienten mit Australia-Antigen-negativer akuter Hepatitis. TONG et al. (19) führten die Untersuchung bei 6 Patienten mit akuter Hepatitis B durch. FIASCHI et al. (5) bestimmten die PHA-Stimulierbarkeit der Lymphozyten von 20 Patienten mit akuter Hepatitis; es finden sich keine Angaben über eine virologische Klassifizierung der Patienten. Die Untersuchungsergebnisse sind uneinheitlich: SODOMANN und HAVEMANN fanden eine gesteigerte, TONG et al. eine normale und FIASCHI et al. eine verminderte Proliferationsrate im Vergleich zu normalen Lymphozyten.

BROSKO et al. (2) und KANAKOUDI (10) testeten Kinder im akuten Stadium der Virushepatitis mit DNCB. Die beiden Autoren gelangten zu unterschiedlichen Ergebnissen:

BROSKO et al. sensibilisierten Kinder mit HB_sAg-positiver und -negativer Hepatitis im akuten Krankheitsstadium mit DNCB. Sie beobachteten bei 36 von 40 Kindern mit HB_sAg-negativer Hepatitis eine normale Reaktion, während bei allen 13 Hepatitis B-Patienten die Hautreaktion ausblieb. Ein bis drei Monate nach Überstehen der Hepatitis bewirkte die Applikation einer Testdosis DNCB bei diesen 13 Kindern eine verzögerte Hautreaktion.

KANAKOUDI untersuchte 73 Kinder mit akuter Hepatititis; alle 52 HB_sAg-negativen und 20 der 21 HB_sAg-positiven Kinder reagierten normal auf DNCB. Der Autor verweist auf die Diskrepanz seiner eigenen Ergebnisse gegenüber den Befunden von BROSKO et al. Er führt sie darauf zurück, daß er eine wesentlich höhere Dosis zur Sensibilisierung anwandte als jene Untersucher. Er folgert daraus, daß sich eine geringgradige Beeinträchtigung der zellulären Immunität nur entdecken läßt, wenn man mit einer so kleinen Dosis DNCB sensibilisiert, wie BROSKO et al. sie anwandten.

Intrakutanteste sind bei der akuten Hepatitis bisher nur vereinzelt durchgeführt worden. Auch hier unterscheiden sich die Befunde einzelner Autoren voneinander:

SODOMANN und HAVEMANN (16) untersuchten 23 Patienten mit akuter Australia-Antigen-positiver und -negativer Hepatitis.

Sie testeten mit Tuberkulin und einigen anderen Antigenen (Staphylokokken- und Streptokokken-Antigene, Candida, Trichophyton). Sie fanden keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Befunden bei 22 gesunden Kontrollen.

GAJDA et al. (8) führten bei 162 Patienten mit akuter HB_sAg-positiver und -negativer Hepatitis Hautteste mit Tuberkulin durch. Sie fanden 35 positive Reaktionen, also bei 21,6% aller Patienten. Bei 154 Patienten wiederholten sie den Tuberkulintest, nachdem die klinischen und laborchemischen Zeichen der Krankheit abgeklungen waren. Es reagierten nun wesentliich mehr als im akuten Krankheitsstadium, nämlich 68 Patienten (44,1%). Dieses Ergebnis bedeutete, daß ein Teil der Kranken während der Hepatitis die Fähigkeit verloren hatte, auf Tuberkulin zu reagieren.

TONG et al. (19) untersuchten 6 Patienten mit akuter Hepatitis B mit verschiedenen Methoden, um die zelluläre Immunität zu bestimmen: Sie ermittelten die PHA-Stimulierbarkeit der Lymphozyten, sensibilisierten die Patienten mit DNCB und führten Hautteste mit sechs Antigenen durch. Für die Hautteste wählten sie sich folgende Antigene aus: PPD, Mumps-Antigen, Candida,Trichophyton, Coccidioidin und Streptokinase-Streptodornase. Die Ergebnisse ließen keine Störung der zellulären Immunität erkennen: Die Stimulierbarkeit der Lymphozyten lag im Normbereich, alle Patienten reagierten auf DNCB und mindestens eines der sechs applizierten Antigene.

Die dargelegten Untersuchungen zeigen kein einheitliches Ergebnis. Dies könnte dadurch zu erklären sein, daß verschiedene Methoden angewandt wurden, zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung untersucht wurde oder verschiedene Hepatitisformen vorlagen.

Die erst in den letzten Jahren erworbenen Erkenntnisse über die Hepatitisviren A und B und die daraus folgende Entwicklung neuerer serologischer Untersuchungsmethoden erlauben nun eine eingehende Klassifizierung der verschiedenen Hepatitisformen im Kindesalter (6). Untersuchungen über die zelluläre Immunität bei akuter Hepatitis in diesem Lebensabschnitt sind bisher nur selten durchgeführt worden.

Sollte es sich herausstellen, daß die akute Virushepatitis Hautreaktionen vom verzögerten Typ beeinträchtigt, so ist das von klinischer Bedeutung, weil dann bei dieser Erkrankung die routinemäßige Tuberkulindiagnostik nicht unmittelbar nach der stationären Aufnahme der Kinder ausgeführt werden sollte.

III. F R A G E S T E L L U N G

Aus den genannten Gründen stellte sich die Aufgabe, nachzuprüfen, ob im Kindesalter die akute Virushepatitis zu einer Beeinträchtigung der zellulären Immunität führt, die an Hautreaktionen vom verzögerten Typ erkannt werden kann.

IV. P A T I E N T E N G U T und M E T H O D I K

Patienten

Vierzehn Kinder mit akuter viraler Hepatitis wurden untersucht. Es handelte sich um Kinder von dreieinhalb bis dreizehneinhalb Jahren, neun Jungen und fünf Mädchen (Tab.1, S.11).

Um die Diagnose akute Virushepatitis stellen zu können, benötigt man anamnestische, klinische, laborchemische und virologische Daten.

Wie aus der A n a m n e s e hervorging, befanden sich unter den vierzehn Kindern ein Geschwisterpaar und drei miteinander verwandte Kinder einer Hausgemeinschaft. Die beiden Geschwister waren nacheinander im Abstand von drei Wochen an einer Hepatitis A erkrankt; das eine Kind hatte also wahrscheinlich sein Geschwisterkind angesteckt. Die drei Kinder der

anderen Familie waren ebenfalls an Hepatitis A erkrankt, bei ihnen begann jedoch die Krankheit innerhalb derselben Woche, so daß man eine gemeinsame Infektionsquelle vermuten kann. In der Umgebung der beiden Familien und auch der anderen Patienten waren keine Hepatitiserkrankungen bekannt geworden.

Alle Patienten hatten einen uncharakteristischen Krankheitsbeginn, am häufigsten wurden die Symptome Fieber, Übelkeit und Bauchschmerzen angegeben.

Bei der körperlichen Untersuchung wurde bei neun Kindern eine leicht vergrößerte Leber festgestellt. Bei allen Kindern entwickelte sich im Laufe der Erkrankung ein Sklerenikterus.

In den Tabellen 2-15 (S.12-14) sind die Serumwerte für Bilirubin und Transaminasen aufgeführt, die jeweils in der Woche ermittelt wurden, in der die Hautteste durchgeführt wurden.

Die virologische Klassifizierung erfolgte nach den Untersuchungsmethoden, die FRANZEN et al. kürzlich dargestellt haben (6). Sie führten zu folgenden Ergebnissen (Tab.1, S.11): Elf Kinder hatten eine Hepatitis A, zwei Kinder eine Hepatitis B und eines eine Non A - Non B Hepatitis.

Kontrollen

Als Kontrollkinder wurden neunzehn Patienten ausgewählt, die wegen internistischer oder psychosomatischer Erkrankungen in der Universitätskinderklinik Würzburg behandelt wurden.

Keines dieser Kinder hatte eine Krankheit, die den Ausfall der Teste hätte beeinflussen können: Die Kinder hatten weder einen akuten Infekt noch eine Erkrankung des Immunsystems; sie erhielten keine immunsuppressiven Medikamente.

Die Untersuchung der Kontrollkinder erfolgte aus zwei Gründen: Einmal sollte die Reaktionsweise von gesunden, mit den

Patienten gleichaltrigen Kindern untersucht werden. Zum anderen sollte die Reproduzierbarkeit von Hauttesten geprüft werden. Die neunzehn Kontrollkinder wurden daher in zwei Gruppen unterteilt: Kontrollgruppe A war so zusammengesetzt, daß jedem Patienten ein Kontrollkind gleichen Alters und Geschlechtes zugeordnet werden konnte. Diese vierzehn Kinder erhielten die Hautteste nur einmal. - Die Kinder der Kontrollgruppe B wurden, entsprechend der Testdurchführung bei den Patienten, zweimal im Abstand von drei bis vier Wochen getestet. Bei ihnen handelte es sich um fünf Jungen im Alter von acht bis dreizehn Jahren.

Erläuterungen zur Methodik

Bei der Erhebung eines zellulären Immunstatus werden verbreitete Umwelt-Antigene intrakutan injiziert, auf die der Organismus eine "verzögerte Reaktion" entwickelt. Voraussetzung dafür ist eine vorangegangene Sensibilisierung. Daher ist die Reaktivität gegenüber den einzelnen Antigenen verschieden. Aus diesem Grund kann man erst dann eine Aussage über die zelluläre Immunität machen, wenn man mit mehreren Antigenen gleichzeitig testet (12). In dieser Arbeit wurden drei Antigene verwendet, die sich bei vergleichbaren immunologischen Untersuchungen als geeignet erwiesen hatten (12, 17).

Testlösungen

Für die Intrakutanteste wurden folgende Testlösungen verwendet:

1. Candida albicans 0,5% (Bencard)
2. Tuberkulin GT 10 I.E. und 100 I.E. (PPD = purified protein derivative) (Behring-Werke)
3. Varidase (Streptokinase-Streptodornase) 2,5 I.E. und 25 I.E. (Lederle)
4. Physiologische NaCl-Lösung + 5mg/ml Phenol (Behring-Werke).

Zubereitung der Testlösungen

Die 0,5%ige Testlösung Candida albicans konnte ohne weitere Zubereitung injiziert werden. Tuberkulin und Varidase lagen als Trockensubstanzen vor. Beide Präparate wurden mit

physiologischer NaCl-Lösung + 5mg/ml Phenol aufgelöst. Diese Flüssigkeit war von den Behring-Werken für die Zubereitung der Tuberkulinlösung mitgeliefert worden.

Durchführung der Hautteste

Jeweils 0,1ml der drei Antigene wurden intrakutan auf der Beugeseite des Unterarmes injiziert. Um eine unspezifische Reaktion auf das Lösungsmittel auszuschließen, wurden 0,1ml davon an einer vierten Hautstelle injiziert. Die Applikation der vier Testlösungen wurde in der obengenannten Reihenfolge vorgenommen. Der Abstand zwischen den Injektionsstellen betrug mindestens 2cm.

Die Reaktivität auf Tuberkulin und Varidase wurde, wenn nötig, mit zwei Konzentrationen geprüft: Der Test wurde mit 10 I.E. Tuberkulin und 2,5 I.E. Varidase begonnen; wenn keine Reaktion auftrat, wurde am zweiten oder dritten Tag nach der ersten Injektion mit 100 I.E. Tuberkulin bzw. 25 I.E. Varidase am anderen Arm erneut getestet.

Kinder, die zweimal im Abstand mehrerer Wochen getestet wurden, erhielten ihre Injektion beim ersten Mal auf der medialen, beim zweiten Mal auf der lateralen Beugeseite des Unterarmes. Auf diese Weise wurde eine mehrmalige Injektion an derselben Hautstelle vermieden.

Beurteilung der Hautreaktionen

Die Teste wurden jeweils nach 4, 24, 48 und 72 Stunden abgelesen, beurteilt wurden sie nach den Kriterien der Hautrötung und des tastbaren Ödems. In der Literatur wird meistens anstelle des Ödems die Induration von Hautreaktionen angegeben. Beim Ablesen der Reaktionen haben wir jedoch weniger eine Verhärtung als vielmehr eine Erhabenheit palpiert. Wir wählten dafür die Bezeichnung Ödem in Anlehnung an WESTON et al. (20), die ein intradermales Ödem als Ursache für die tastbare Erhabenheit fanden.

Die Durchmesser von Erythem und Ödem wurden in Millimetern gemessen. Als positiv wurde eine Reaktion dann gewertet,

wenn an der Injektionsstelle eine Rötung von mehr als 5mm Durchmesser aufgetreten war. Bei Reaktionen, die nicht kreisrund ausfielen, wurden jeweils der größte und kleinste Durchmesser von Rötung und Erhabenheit gemessen; als Testergebnis galt das arithmetische Mittel zwischen beiden Werten.

Bestimmung der Reaktionsmaxima und
Vergleich der Hautreaktionen

Als Reaktionsmaximum galt die Reaktion, für die die Summe aus den Durchmessern von Erythem und Ödem ein Maximum ergab. Bei Kindern, die zweimal im Abstand einiger Wochen getestet wurden, wurden die Ergebnisse der beiden Teste miteinander verglichen. - Bei der Bewertung von Tuberkulinreaktionen wird eine Reaktion im allgemeinen dann einem höheren Reaktivitätsgrad zugeordnet, wenn das Ödem (in der Literatur auch als Induration bezeichnet) um 5mm zunimmt (12). Analog dieser Beurteilung von Tuberkulinreaktionen wurden in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse ausgewertet: Ein Unterschied in der Reaktivität auf ein Antigen bestimmter Konzentration wurde dann angenommen, wenn sich die Reaktionsmaxima bezüglich ihres Ödems um mindestens 5mm unterschieden oder sich die Gesamtinterpretation eines Testergebnisses von negativ nach positiv änderte, sich also eine Konversion zeigte.

Zeitpunkt der Untersuchungen und Krankheitsstadium

Da bei anderen Virusinfektionen eine Depression zellulärer Immunität im akuten Krankheitsstadium auftritt und sich im Verlaufe der Erkrankung wieder zurückbildet, wurden die vorliegenden Untersuchungen sowohl zu Beginn der Hepatitis als auch in der Rekonvaleszenz durchgeführt. Der erste Test erfolgte ein bis sechs Tage nach der stationären Aufnahme, der zweite wenige Tage vor der Entlassung aus dem Krankenhaus. Der Beginn der Hepatitis zeigt sich an dem Tag, an dem der Leberschaden klinisch in Erscheinung tritt; der Urin wird dunkel, der Stuhl entfärbt sich, schließlich tritt ein Ikterus auf. Aus der Anamnese ging hervor, daß die Kinder spätestens eine Woche nach Ausbruch der Symptome in die Klinik

aufgenommen wurden. Die Kinder wurden in der akuten Phase, d. h. innerhalb der ersten vierzehn Krankheitstage zum ersten Mal getestet. Die zweite Untersuchung mit Intrakutantesten erfolgte nach weitgehender Normalisierung der laborchemischen Befunde, also in der Phase der Rekonvaleszenz.

Patient H.F. (Nr.1) wurde bereits nach 11 Tagen zum zweiten Mal getestet, zwei Kinder, P.C. (Nr.9) und A.H. (Nr.12), erst nach 49 bzw. 56 Tagen; bei den übrigen Kindern betrug der Abstand zwischen den Testen 18 bis 30 Tage.

Bei H.F., einem Patienten mit Hepatitis A, waren die Serumwerte für Bilirubin und Transaminasen schon zu Beginn des stationären Aufenthaltes wesentlich geringer erhöht als bei den anderen Patienten (Tab.2, S.12), sie normalisierten sich dann innerhalb von drei Wochen.

P.C. hatte eine Hepatitis A, A.H. eine Hepatitis B. Bei beiden Patienten stiegen Bilirubin und die Transaminasen in den ersten zwei Wochen nach stationärer Aufnahme noch an und kehrten erst mehrere Wochen nach Erreichen des Maximums zum Normbereich zurück.

Patient Nummer	Name	Geschlecht	Alter Jahre/Monate	Hepatitis-Typ
1	H.F.	männlich	3 / 8	A
2	R.M.	männlich	6 / 0	A
3	F.F.	männlich	6 / 3	A
4	Z.A.	männlich	7 / 7	A
5	S.P.	weiblich	7 / 8	A
6	R.E.	männlich	7 / 9	A
7	H.P.	männlich	7 / 10	A
8	C.D.	männlich	8 / 2	B
9	P.C.	männlich	10 / 1	A
10	A.K.	weiblich	10 / 1	A
11	M.B.	weiblich	11 / 8	A
12	A.H.	weiblich	12 / 4	B
13	T.K.	männlich	13 / 4	A
14	E.L.	weiblich	13 / 6	Non A - Non B

Tabelle 1: Charakterisierung der Patienten nach Geschlecht, Alter und Art ihrer Erkrankung

Die folgenden Tabellen 2 - 15 enthalten die Serumwerte für Bilirubin und Transaminasen der Patienten im akuten Krankheitsstadium (Spalte A) und in der Rekonvaleszenz (Spalte R). Die Befunde sind jeweils in der Woche erhoben worden, in der auch der erste bzw. zweite Hauttest durchgeführt wurde.

Es bedeuten:

	Normwerte
Bili ges. = Bilirubin insgesamt	< 1mg/100ml
Bili dir. = direkt reagierendes Bilirubin	< 0,25mg/100ml
SGPT = Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase	4-20 mU/ml
SGOT = Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	6-23 mU/ml
γ-GT = γ-Glutamyl-Transpeptidase	4,5-13 mU/ml

	( )	A	R
Bili ges.	(1,24)	0,63	0,37
Bili dir.	(0,50)	0,22	0,04
SGPT	(322,0)	83,9	22,1
SGOT	(107,5)	46,2	17,3
γ-GT	(97,7)	26,8	9,6

( ) = Serumwerte unmittelbar nach stationärer Aufnahme, und zwar eine Woche vor der ersten Hauttestung

Tabelle 2: H.F.

	A	R
Bili ges.	5,51	0,71
Bili dir.	4,24	0,34
SGPT	420,0	17,0
SGOT	131,0	21,5
γ-GT	104,0	19,8

Tabelle 3: R.M.

	A	R
Bili ges.	5,8	0,69
Bili dir.	4,97	0,42
SGPT	1424,0	26,4
SGOT	129,0	21,4
γ-GT	92,0	23,3

Tabelle 4: F.F.

	A	R
Bili ges.	11,1	1,21
Bili dir.	9,17	0,67
SGPT	637,0	40,9
SGOT	449,0	26,0
γ-GT	36,4	16,8

Tabelle 5: Z.A.

	A	R
Bili ges.	4,5	0,81
Bili dir.	3,67	0,35
SGPT	934,0	18,0
SGOT	489,0	16,9
γ-GT	72,5	18,8

Tabelle 6: S.P.

	A	R
Bili ges.	4,38	0,91
Bili dir.	3,36	0,32
SGPT	847,0	16,4
SGOT	496,0	15,5
γ-GT	94,5	25,1

Tabelle 7: R.E.

	A	R
Bili ges.	6,13	0,58
Bili dir.	4,57	0,32
SGPT	906,5	27,0
SGOT	596,5	19,0
γ-GT	130,7	36,5

Tabelle 8: H.P.

	A	R
Bili ges.	1,95	0,67
Bili dir.	0,94	0,43
SGPT	615,0	44,7
SGOT	238,0	31,5
γ-GT	45,1	20,1

Tabelle 9: C.D.

	A	( )	R
Bili ges.	0,29	(2,77)	0,33
Bili dir.	0,07	(2,35)	0,11
SGPT	94,0	(870,0)	54,0
SGOT	94,1	(526,0)	27,5
γ-GT	16,5	(110,1)	18,4

( ) = Serumwerte bei Ausbruch des Ikterus

Tabelle 10: P.C.

	A	R
Bili ges.	5,83	0,94
Bili dir.	3,52	0,44
SGPT	443,0	26,3
SGOT	255,0	10,6
γ-GT	32,5	7,6

Tabelle 11: A.K.

	A	R
Bili ges.	7,43	0,51
Bili dir.	6,04	0,16
SGPT	1287,0	17,5
SGOT	404,0	22,1
γ-GT	67,0	9,3

Tabelle 12: M.B.

	A	R
Bili ges.	2,29	1,04
Bili dir.	1,27	0,47
SGPT	431,0	15,9
SGOT	406,0	15,0
γ-GT	42,7	19,6

Tabelle 13: A.H.

	A	R
Bili ges.	2,95	0,48
Bili dir.	2,22	0,31
SGPT	1218,0	22,0
SGOT	714,0	15,2
γ-GT	127,5	14,1

Tabelle 14: T.K.

	A	R
Bili ges.	2,98	1,10
Bili dir.	1,68	0,53
SGPT	325,0	21,8
SGOT	187,0	23,6
γ-GT	44,4	30,0

Tabelle 15: E.L.

V. E R G E B N I S S E

1. Protokoll der Einzelergebnisse

Jede der folgenden Einzeltabellen enthält nebeneinander die Ergebnisse der Hautteste bei einem Patienten und dem gleichaltrigen Kontrollkind

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 1.H.F. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 1.B.K. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	5	-	5	-	Ø	Ø
	48	8	3	10	10	Ø	Ø
	72	8	-	10	-	Ø	Ø
PPD 10 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase 2,5 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	10	8
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	20	18
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	16,5	10
25 I.E.	24	Ø	Ø	8	3	n.d.	n.d.
	48	Ø	Ø	Ø	Ø		
	72	Ø	Ø	Ø	Ø		

E = Erythem Ö = Ödem
Ø = keine Hautreaktion
- = Ödem nicht tastbar
n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 2.R.M. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 2.M.L. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
PPD 10 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	17,5	15
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	17,5	15
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	14	10
Varidase 2,5 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
25 I.E.	24	Ø	Ø	12	7	6	6
	48	Ø	Ø	6	3	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	5	3	Ø	Ø

E = Erythem Ö = Ödem

Ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 3.F.F. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 3.G.D. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
PPD 10 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	22	20
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	9	-
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	8	-
100 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	n.d.	n.d.
	48	Ø	Ø	Ø	Ø		
	72	Ø	Ø	Ø	Ø		
Varidase 2,5 I.E.	24	Ø	Ø	7	5	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	10	5	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	8	5
25 I.E.	24	Ø	Ø	n.d.	n.d.	30	25
	48	Ø	Ø			20	20
	72	Ø	Ø			20	-

E = Erythem Ö = Ödem

Ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 4.Z.A. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 4.S.L. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans	24	Ø	Ø	Ø	Ø	7	-
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	9	7
0,5%	72	Ø	Ø	Ø	Ø	8	8
PPD	24	Ø	Ø	25	10	Ø	Ø
10 I.E.	48	Ø	Ø	20	10	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	17,5	-	Ø	Ø
	24	15	-	n.d.	n.d.	Ø	Ø
100 I.E.	48	15	15			Ø	Ø
	72	12,5	12,5			Ø	Ø
Varidase	24	Ø	Ø	10	5	14,5	11
2,5 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	30	30
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	40	27,5
	24	Ø	Ø	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25 I.E.	48	Ø	Ø				
	72	Ø	Ø				

E = Erythem Ö = Ödem

Ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 5.S.P. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 5.B.L. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	8	5	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	5	5	Ø	Ø
PPD 10 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase 2,5 I.E.	24	Ø	Ø	18	15	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	27,5	8	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	15	-	Ø	Ø
25 I.E.	24	12	5	n.d.	n.d.	10	3
	48	20	10			12	-
	72	20	5			8	-

E = Erythem Ö = Ödem

Ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 6.R.E. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 6.T.B. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	Ø	Ø	Ø	Ø	8	-
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	10	-
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	10	-
PPD 10 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase 2,5 I.E.	24	Ø	Ø	10	9	16	14
	48	Ø	Ø	7	-	20	10
	72	Ø	Ø	5	-	12	-
25 I.E.	24	9	3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	48	6	3				
	72	5	-				

E = Erythem Ö = Ödem

Ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 7.H.P. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 7.M.R. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	ø	ø	ø	ø	8	-
	48	ø	ø	ø	ø	5	-
	72	ø	ø	ø	ø	ø	ø
PPD 10 I.E.	24	ø	ø	11	11	ø	ø
	48	ø	ø	7	5	ø	ø
	72	ø	ø	6	4	ø	ø
100 I.E.	24	8	8	n.d.	n.d.	ø	ø
	48	5	3			ø	ø
	72	5	-			ø	ø
Varidase 2,5 I.E.	24	9	9	9	9	ø	ø
	48	10	8	17	10	ø	ø
	72	6	-	10	6	ø	ø
25 I.E.	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	ø	ø
	48					ø	ø
	72					ø	ø

E = Erythem Ö = Ödem

ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 8.C.D. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 8.R.L. E (mm)	Kontrollkind: 8.R.L. Ö (mm)
Candida albicans	24	Ø	Ø	8	5	5	5
	48	Ø	Ø	9	5	3	3
0,5%	72	Ø	Ø	5	3	5	-
PPD	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
10 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase	24	Ø	Ø	Ø	Ø	13	10
2,5 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	18	5
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	5	-
	24	13	8	20	13	n.d.	n.d.
25 I.E.	48	18	10	22,5	15		
	72	8	-	17,5	10		

E = Erythem Ö = Ödem

Ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 9.P.C. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 9.K.R. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans	24	7	7	7	4	Ø	Ø
	48	5	5	8	6	Ø	Ø
0,5%	72	3	3	7	5	Ø	Ø
PPD	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
10 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase	24	6	6	12	10	22	16
2,5 I.E.	48	Ø	Ø	10	3	31,5	30
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	32,5	25
	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25 I.E.	48						
	72						

E = Erythem Ö = Ödem

Ø = keine Hautreaktion

\- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen / Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 10.A.K. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 10.A.K. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
PPD 10 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase 2,5 I.E.	24	13	10	22,5	20	Ø	Ø
	48	20	15	25	15	5	5
	72	10	3	8	8	Ø	Ø
25 I.E.	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	15	12
	48					21	14
	72					16	10

E = Erythem Ö = Ödem
Ø = keine Hautreaktion
- = Ödem nicht tastbar
n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 11.M.B. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 11.H.M. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	ø	ø	ø	ø	20	20
	48	ø	ø	ø	ø	20	-
	72	ø	ø	ø	ø	16	-
PPD 10 I.E.	24	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	48	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	72	ø	ø	ø	ø	ø	ø
100 I.E.	24	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	48	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	72	ø	ø	ø	ø	ø	ø
Varidase 2,5 I.E.	24	ø	ø	18	15	20	20
	48	ø	ø	20	15	20	20
	72	ø	ø	15	10	16	16
25 I.E.	24	12,5	3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	48	15	10				
	72	13,5	10				

E = Erythem Ö = Ödem

ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 12.A.H. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 12.D.R. E (mm)	Kontrollkind: 12.D.R. Ö (mm)
Candida albicans	24	13	-	16,5	8	12,5	12,5
	48	15	5	17,5	10	25	20
0,5%	72	15	3	5	3	20	3
PPD	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
10 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase	24	18	10	20	20	15	15
2,5 I.E.	48	24	10	32,5	10	17	-
	72	25	3	40	-	Ø	Ø
	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25 I.E.	48						
	72						

E = Erythem Ö = Ödem

Ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 13.T.K. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 13.R.B. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans	24	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	48	ø	ø	ø	ø	ø	ø
0,5%	72	ø	ø	ø	ø	ø	ø
PPD	24	ø	ø	ø	ø	ø	ø
10 I.E.	48	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	72	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	24	ø	ø	ø	ø	ø	ø
100 I.E.	48	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	72	ø	ø	ø	ø	ø	ø
Varidase	24	9	5	15	10	16	12
2,5 I.E.	48	ø	ø	5	3	32	25
	72	ø	ø	ø	ø	32,5	17,5
	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25 I.E.	48						
	72						

E = Erythem Ö = Ödem

ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Patient: 14.E.L. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)	Kontrollkind: 14.C.G. E (mm)	Ö (mm)
Candida albicans	24	Ø	Ø	6,5	3	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	4	-	Ø	Ø
0,5%	72	5	5	Ø	Ø	Ø	Ø
PPD	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
10 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	24	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	48	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase	24	8,5	-	17,5	8	+)	+)
2,5 I.E.	48	10	8	21,5	10	41,5	12
	72	10	-	20	3	14	12
	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25 I.E.	48						
	72						

E = Erythem Ö = Ödem

Ø = keine Hautreaktion

- = Ödem nicht tastbar

n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

+) = Hauttest nicht abgelesen

In den folgenden Einzeltabellen sind die Ergebnisse der Hauttesteste bei fünf Kontrollkindern aufgeführt, die zweimal im Abstand von einigen Wochen getestet wurden.

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Kontrollkind: 15.N.J. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø
PPD 10 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase 2,5 I.E.	24	Ø	Ø	6	6
	48	5	-	14	14
	72	Ø	Ø	6	6
25 I.E.	24	20	13	n.d.	n.d.
	48	22,5	8		
	72	8	8		

E = Erythem Ö = Ödem
Ø = keine Hautreaktion
- = Ödem nicht tastbar
n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Kontrollkind: 16.W.W. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)
Candida albicans	24	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø
0,5%	72	Ø	Ø	Ø	Ø
PPD	24	Ø	Ø	3	3
10 I.E.	48	Ø	Ø	5	3
	72	Ø	Ø	Ø	Ø
	24	12	8	17,5	12,5
100 I.E.	48	17	15	17,5	12,5
	72	14	14	14,5	7,5
Varidase	24	15	10	17	15
2,5 I.E.	48	25	20	30	25
	72	6	-	-+)	10
	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25 I.E.	48				
	72				

E = Erythem Ö = Ödem
Ø = keine Hautreaktion
- = Ödem nicht tastbar
n.d. = Hauttest nicht durchgeführt
+) - = **Erythem nicht sichtbar**

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Kontrollkind: 17.H.Z. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)
Candida albicans	24	ø	ø	ø	ø
	48	ø	ø	ø	ø
0,5%	72	ø	ø	ø	ø
PPD	24	ø	ø	ø	ø
10 I.E.	48	ø	ø	ø	ø
	72	ø	ø	ø	ø
	24	ø	ø	ø	ø
100 I.E.	48	ø	ø	ø	ø
	72	ø	ø	ø	ø
Varidase	24	3	-	15	10
2,5 I.E.	48	7	7	30	25
	72	9	3	32,5	25
	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25 I.E.	48				
	72				

E = Erythem Ö = Ödem
ø = keine Hautreaktion
- = Ödem nicht tastbar
n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Kontrollkind: 18.M.S. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø
PPD 10 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø
100 I.E.	24	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø
Varidase 2,5 I.E.	24	17	10	22	15
	48	30	25	39,5	32,5
	72	15	10	15	10
25 I.E.	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	48				
	72				

E = Erythem Ö = Ödem
Ø = keine Hautreaktion
- = Ödem nicht tastbar
n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Antigen Konzentration	Beurteilung der Hautreaktion nach x Stunden	Kontrollkind: 19.S.W. 1.Test E (mm)	1.Test Ö (mm)	2.Test E (mm)	2.Test Ö (mm)
Candida albicans 0,5%	24	Ø	Ø	Ø	Ø
	48	Ø	Ø	Ø	Ø
	72	Ø	Ø	Ø	Ø
PPD 10 I.E.	24	Ø	Ø	4	-
	48	Ø	Ø	5	-
	72	Ø	Ø	5	3
100 I.E.	24	Ø	Ø	15	12
	48	13	10	15	12
	72	Ø	Ø	13	10
Varidase 2,5 I.E.	24	10	8	15	11
	48	10	-	20	15
	72	10	-	10	-
25 I.E.	24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	48				
	72				

E = Erythem Ö = Ödem
Ø = keine Hautreaktion
- = Ödem nicht tastbar
n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

In den vorangehenden Tabellen ist die Beurteilung der Hautreaktionen nach vier Stunden nicht aufgeführt. Mit einer Ausnahme zeigten die untersuchten Kinder zu diesem Zeitpunkt noch keine Hautreaktion:

Z.A. (Patient Nr.4) reagierte bereits vier Stunden nach Applikation von PPD. Beim ersten Test kam es nach 100 I.E., beim zweiten nach 10 I.E. Tuberkulin zu einer Reaktion. Beide Hautreaktionen begannen noch am Tage der Injektion sichtbar zu werden: beim ersten Test wurden zu dieser Zeit ein Erythem von 20mm und ein Ödem von 5mm Durchmesser registriert, beim zweiten eine Rötung von 18,5mm und ein Ödem von 15mm Durchmesser.

Die Injektion des Lösungsmittels für die Antigene führte bei keinem der untersuchten Kinder zu einer Hautreaktion.

2. Beschreibung und Auswertung

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse, die mit jedem einzelnen Antigen ermittelt wurden, gesondert erläutert. Es wird beschrieben, wieviele Patienten und Kinder der Kontrollgruppe A und B auf das jeweilige Antigen reagiert haben. Die Ergebnisse des ersten und zweiten Testes werden bei Patienten und Kontrollen miteinander verglichen.

Die Hautteste mit Candida albicans führten zu folgenden Ergebnissen (Tab.16, S.37):

P a t i e n t e n : Vier Kinder reagierten im akuten Krankheitsstadium, sechs in der Rekonvaleszenz. Vergleicht man die maximalen Reaktionen zu Beginn und gegen Ende der Hepatitis, so kann man eine erhöhte Reaktionsbereitschaft im Stadium der Rekonvaleszenz bei vier Kindern feststellen: Die Patienten Nr.5 und 8 reagierten im akuten Stadium nicht, in der Heilphase deutlich positiv; die Patienten Nr.1 und 12 reagierten beim zweiten Test mit einem um 7mm bzw. 5mm größeren Ödem als beim ersten. Bei zwei Patienten (Nr.9 und 14) unterschieden sich die Reaktionsmaxima des ersten und zweiten Testes in ihrer Stärke nicht voneinander.

K o n t r o l l g r u p p e A : Sechs Kinder reagierten auf das Antigen.
K o n t r o l l g r u p p e B : Die Kinder reagierten weder beim ersten noch beim zweiten Test.

Bei den Hauttesten mit Tuberkulin wurden folgende Ergebnisse ermittelt (Tab.17 und 18, S.37):

P a t i e n t e n : Zwei Patienten (Nr.4 und 7) entwickelten in der akuten Phase der Hepatitis einen positiven Tuberkulintest mit 100 I.E. PPD ; dieselben Patienten zeigten in der Rekonvaleszenz eine Reaktion schon mit 10 I.E. PPD.
K o n t r o l l g r u p p e A : Zwei Kinder reagierten auf PPD, das eine bei einer Konzentration von 10 I.E., das andere bei einer Konzentration von 100 I.E.
K o n t r o l l g r u p p e B : Bei zwei Kindern führte die Injektion von 100 I.E. PPD sowohl beim ersten als auch beim zweiten Test zu einer Reaktion. Als die Kinder zum zweiten Mal getestet wurden, wurde bei beiden eine fraglich positive Reaktion auf 10 I.E. PPD beobachtet. Der Test mit 100 I.E. PPD ergab dann Reaktionsmaxima, die sich in ihrer Stärke nicht von denen des ersten Testes unterschieden.

Abschließend seien die Ergebnisse mit Varidase dargestellt (Tab.19 und 20, S.38 bzw. 39).

P a t i e n t e n : Sechs Kinder reagierten sowohl in der akuten als auch in der Heilphase bei einer Konzentration von 2,5 I.E. Varidase (Nr. 10, 13, 7, 9, 12 und 14). Bei zwei dieser Patienten (Nr.10 und 13) vergrößerte sich das Ödem des Reaktionsmaximums jeweils um 5mm. Auch die maximalen Reaktionen der übrigen vier Kinder (Nr.7, 9, 12 und 14) fielen beim zweiten Test etwas größer aus als beim ersten, wenn man die Größe von Erythem und Ödem berücksichtigt; die Durchmesser der tastbaren Ödeme nahmen jedoch nicht oder um weniger als 5mm zu, so daß bei diesen Kindern eine Erhöhung der Reaktionsbereitschaft im Sinne der auf Seite 10 gegebenen Definition nicht erkennbar wurde.

Ein Patient (Nr.8) reagierte zu Beginn und gegen Ende der

Hepatitis auf 25 I.E. Varidase. Beim zweiten Test vergrößerte sich das Ödem des Reaktionsmaximums um 5mm.

Sieben Patienten (Nr.1, 2, 3, 4, 5, 6 und 11) reagierten beim zweiten Test auf Varidase in einer Konzentration, die beim ersten noch keine Reaktion hervorgerufen hatte. Drei Kinder (Nr.5, 6 und 11) reagierten im akuten Stadium bei 25 I.E., am Ende der Krankheit bei 2,5 I.E. Trotz geringerer Antigen-Konzentration kam es beim zweiten Test zu stärkeren Reaktionen: die Ödeme der Reaktionsmaxima nahmen um 5mm (Patient Nr.11) bzw. 6mm (Patient Nr.6) zu. Bei Patient Nr.5 vergrößerte sich nur das Erythem, das Ödem veränderte sich kaum. Vier Kinder blieben beim ersten Test gegenüber Varidase reaktionslos (Nr.1, 2, 3 und 4), entwickelten dann aber beim zweiten Test eine Reaktion entweder auf 2,5 I.E. (Nr.3 und 4) oder auf 25 I.E. (Nr.1 und 2).

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Sieben Patienten reagierten in der Rekonvaleszenz erstmals positiv auf eine bestimmte Konzentration von Varidase. Drei Kinder entwickelten in der Heilphase der Hepatitis stärkere Reaktionen als zu Beginn der Krankheit. Bei vier Kindern ließ sich keine eindeutige Veränderung der Reaktionsbereitschaft auf Varidase erkennen.

K o n t r o l l g r u p p e A : Elf Kinder reagierten auf 2,5 I.E., zwei Kinder auf 25 I.E. und eines nicht auf Varidase.
K o n t r o l l g r u p p e B : Alle fünf Kinder reagierten auf die Injektion von Varidase. Alle Reaktionen verstärkten sich bei der zweiten Testung: Ein Kind (Nr.15) zeigte bei 2,5 I.E. eine fraglich positive Reaktion. Der Test mit 25 I.E. führte dann zu einer eindeutigen Reaktion. Beim zweiten Test genügten 2,5 I.E., um eine Reaktion gleicher Stärke auszulösen. Die anderen vier Kinder (Nr.16, 17, 18 und 19) reagierten bei beiden Hauttesten auf 2,5 I.E., jedoch beim zweiten Mal mit einem Reaktionsmaximum, das ein mindestens um 5mm größeres Ödem aufwies.

In den folgenden Tabellen 16 - 20 bedeuten:

E = Erythem Ö = Ödem Ø = keine Hautreaktion
- = Ödem nicht tastbar n.d. = Hauttest nicht durchgeführt

Patient (Nr.)	1.Test E(mm)	1.Test Ö(mm)	2.Test E(mm)	2.Test Ö(mm)	Beurteilung
5	Ø	Ø	8	5	Konversion
8	Ø	Ø	9	5	Konversion
1	8	3	10	10	Ö 7mm stärker
12	15	5	17,5	10	Ö 5mm stärker
9	7	7	8	6	gleichbleibend
14	5	5	6,5	3	gleichbleibend

Tabelle 16: Vergleich der Reaktionsmaxima auf Candida albicans bei Patienten im akuten Krankheitsstadium (1.Test) und in der Rekonvaleszenz (2.Test)

Patient (Nr.)	Antigen-Konzentration	1.Test E(mm)	1.Test Ö(mm)	2.Test E(mm)	2.Test Ö(mm)	Beurteilung
4	10 I.E.	Ø	Ø	25	10	geringere Antigen-Konzentration →
	100 I.E.	15	15	n.d.	n.d.	gleiche Reaktion
7	10 I.E.	Ø	Ø	11	11	geringere Antigen-Konzentration →
	100 I.E.	8	8	n.d.	n.d.	gleiche Reaktion

Tabelle 17: Vergleich der Reaktionsmaxima auf Tuberkulin bei Patienten im akuten Krankheitsstadium (1.Test) und in der Rekonvaleszenz (2.Test)

Kontrollgruppe B (Nr.)	Antigen-Konzentration	1.Test E(mm)	1.Test Ö(mm)	2.Test E(mm)	2.Test Ö(mm)	Beurteilung
16	10 I.E.	Ø	Ø	5	3	gleichbleibende Reaktion
	100 I.E.	17	15	17,5	12,5	bei 100 I.E.
19	10 I.E.	Ø	Ø	5	3	gleichbleibende Reaktion
	100 I.E.	13	10	15	12	bei 100 I.E.

Tabelle 18: Vergleich der Reaktionsmaxima auf Tuberkulin bei Kindern der Kontrollgruppe B, die ebenso wie die Patienten zweimal im Abstand von einigen Wochen getestet wurden

Patient (Nr.)	Antigen-Konzentration (I.E.)	1.Test E(mm)	1.Test Ö(mm)	2.Test E(mm)	2.Test Ö(mm)	Beurteilung
1	2,5	Ø	Ø	Ø	Ø	Konversion
	25	Ø	Ø	8	3	
2	2,5	Ø	Ø	Ø	Ø	Konversion
	25	Ø	Ø	12	7	
3	2,5	Ø	Ø	10	5	Konversion
	25	Ø	Ø	n.d.	n.d.	
4	2,5	Ø	Ø	10	5	Konversion
	25	Ø	Ø	n.d.	n.d.	
5	2,5	Ø	Ø	27,5	8	bei geringerer Konzentration stärkere Reaktion
	25	20	10	n.d.	n.d.	
6	2,5	Ø	Ø	10	9	bei geringerer Konzentration stärkere Reaktion
	25	9	3	n.d.	n.d.	
11	2,5	Ø	Ø	20	15	bei geringerer Konzentration stärkere Reaktion
	25	15	10	n.d.	n.d.	
8	2,5	Ø	Ø	Ø	Ø	
	25	18	10	22,5	15	Ö 5mm stärker
10	2,5	20	15	22,5	20	Ö 5mm stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
13	2,5	9	5	15	10	Ö 5mm stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
7	2,5	10	8	17	10	wenig stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
9	2,5	6	6	12	10	wenig stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
12	2,5	24	10	32,5	10	wenig stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
14	2,5	10	8	21,5	10	wenig stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	

Tabelle 19: Vergleich der Reaktionsmaxima auf Varidase bei Patienten im akuten Krankheitsstadium (1.Test) und in der Rekonvaleszenz (2.Test)

Kontroll-gruppe B (Nr.)	Antigen-Konzentration (I.E.)	1.Test E(mm)	1.Test Ö(mm)	2.Test E(mm)	2.Test Ö(mm)	Beurteilung
15	2,5	5	-	14	14	bei geringerer Konzentration gleiche Reaktion
	25	20	13	n.d.	n.d.	
16	2,5	**25**	**20**	30	25	Ö 5mm stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
17	2,5	7	7	32,5	25	Ö 18mm stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
18	2,5	30	25	39,5	32,5	Ö 7,5mm stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
19	2,5	10	8	20	15	Ö 7mm stärker
	25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	

Tabelle 20: Vergleich der Reaktionsmaxima auf Varidase bei Kindern der Kontrollgruppe B, die ebenso wie die Patienten zweimal im Abstand von einigen Wochen getestet wurden

VI. D I S K U S S I O N

Die vorliegende Arbeit sollte den Einfluß einer akuten Virushepatitis auf die Hautreaktionen vom verzögerten Typ bei Kindern untersuchen. Aus diesem Grund wurden bei den Patienten Hautteste mit drei verschiedenen Antigenen im akuten Krankheitsstadium und in der Rekonvaleszenz vorgenommen. Die mit den einzelnen Antigenen ermittelten Befunde sollen zunächst getrennt voneinander beurteilt werden.

Gegenüber Candida albicans verhielten sich die untersuchten Kinder wie folgt (vgl. Tab.16, S.37): Die fünf Kinder der Kontrollgruppe B entwickelten weder beim ersten noch beim zweiten Test eine Reaktion. Dies bedeutet einerseits, daß die Kinder zuvor noch nicht sensibilisiert waren, andererseits, daß der erste Hauttest in keinem Falle sensibilisierend wirkte. Man kann daher annehmen, daß auch die Patienten durch den ersten Hauttest nicht sensibilisiert wurden. Zwei Patienten (Nr.5 und 8) zeigten aber eine Konversion: Im akuten Krankheitsstadium verlief der Hauttest mit Candida negativ, im Stadium der Rekonvaleszenz wurde er positiv. Diese Beobachtung kann also nur dadurch erklärt werden, daß die Reaktivität auf Candida bei beiden Patienten im akuten Stadium der Hepatitis beeinträchtigt war.

In derselben Weise könnte man die Befunde zweier weiterer Patienten (Nr.1 und 12) deuten, die in der Rekonvaleszenz stärker reagierten als zu Beginn der Hepatitis: Die Reaktion auf das Antigen wurde während der akuten Krankheit teilweise unterdrückt.

Die Ergebnisse der Patienten Nr.9 und 14 lassen sich dagegen nicht in dieser Weise interpretieren: Sie reagierten in beiden Krankheitsstadien mit etwa gleich starken Reaktionsmaxima. - Beide Patienten zeichnen sich vor den anderen durch eine Besonderheit aus: Nr.9 erhielt seinen ersten Hauttest sehr viel früher als alle anderen Patienten, nämlich schon 10 Tage vor Ausbruch des Ikterus. Seine Krankheit

war schon vor Auftreten der typischen Symptome vermutet worden, da in seiner Verwandtschaft Hepatitisfälle aufgetreten waren und zur Kontrolle auch bei ihm eine Blutuntersuchung durchgeführt worden war. Diese ergab eine pathologische Erhöhung der Transaminasen, und so wurde er sehr viel früher als die anderen Patienten in die Klinik eingewiesen. Sein erster Hauttest erfolgte daher in einem relativ frühen Krankheitsstadium. Vielleicht war die zelluläre Immunität in diesem Stadium noch intakt, so daß sich die Hautreaktion beim ersten Test nicht anders verhielt als in der Rekonvaleszenz. - Nr.14 war der einzige Patient mit einer Non A - Non B Hepatitis, einer Erkrankung, deren eigentliche Ursache noch nicht erschlossen ist. Das im Vergleich zu den anderen Patienten unterschiedliche Ergebnis der Hautteste mit Candida könnte in der besonderen Ätiologie dieser Krankheit begründet sein.

Die Tuberkulinteste ergaben folgendes (vgl. Tab.17 und 18, S.37): Der Hauttest mit 100 I.E. ließ sich bei zwei Kindern der Kontrollgruppe B gut reproduzieren. Die vorangegangene Injektion von 10 I.E. und 100 I.E. PPD beim ersten Hauttest hatte das Ergebnis des zweiten nicht verändert.

Dagegen reagierten zwei Patienten (Nr.4 und 7) beim zweiten Hauttest deutlich stärker als beim ersten: Im akuten Stadium der Hepatitis waren 100 I.E. PPD erforderlich, um eine Reaktion hervorzurufen; eine Reaktion gleichen Ausmaßes entwickelte sich in der Rekonvaleszenz bereits nach Applikation von 10 I.E. Da die Reaktionen in der Kontrollgruppe B konstant blieben, ließ sich die Verstärkung der Reaktionen bei den Patienten in der Rekonvaleszenz auf eine Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit in der akuten Krankheitsphase zurückführen.

Zuletzt seien die Ergebnisse der Hautteste mit Varidase erörtert (vgl. Tab.19 und 20, S.38 bzw. 39) : Alle fünf Kinder der Kontrollgruppe B erwiesen sich beim ersten Hauttest als sensibilisiert und reagierten beim zweiten verstärkt. Der erste Hauttest steigerte offensichtlich die Reaktionsbereitschaft für das Antigen.

Man kann daher annehmen, daß auch bei den Patienten die erste Verabfolgung von Varidase eine Booster-Injektion darstellte und eine Steigerung der Immunantwort in der Rekonvaleszenz bewirkte.

Zehn Patienten reagierten in der Rekonvaleszenz stärker als zu Beginn der Hepatitis: Vier entwickelten erst beim zweiten Test eine ablesbare Reaktion (Nr.1, 2, 3 und 4); drei reagierten in der Rekonvaleszenz schon bei geringerer Konzentration als während der akuten Krankheit (Nr.5, 6 und 11) und drei auf die gleiche Konzentration in der Heilphase stärker als zu Beginn der Krankheit (Nr.8, 10 und 13).

Im Gegensatz zu den Antigenen Candida albicans und Tuberkulin stellt Varidase ein relativ unspezifisches Immunogen dar, d.h. die meisten Menschen erweisen sich als sensibilisiert. Da alle Kinder der Kontrollgruppe B beim ersten Test auf Varidase reagierten, ließ sich nicht beurteilen, ob eine Sensibilisierung durch den ersten Hauttest prinzipiell möglich gewesen wäre.

Es gibt daher mehrere Möglichkeiten, die Ergebnisse der Patienten zu interpretieren:
1. Der erste Hauttest bedeutete für einige Patienten eine Sensibilisierung, für andere eine Boosterung, die beim zweiten Test zu verstärkten Reaktionen führte.
2. Alle Patienten waren sensibilisiert, jedoch wurden zelluläre Immunreaktionen durch die Krankheit so sehr unterdrückt, daß die Patienten entweder gar nicht oder abgeschwächt reagierten.
3. Der erste Hauttest sensibilisierte bei einigen, steigerte bei anderen die Reaktionsbereitschaft; zusätzlich deprimierte die akute Virusinfektion die Immunantwort.

Aus folgenden Gründen kann man der dritten Deutung den Vorzug geben: Die Ergebnisse der Hautteste mit Candida und PPD sprachen für einen deprimierenden Effekt der Krankheit auf zelluläre Immunreaktionen. Man kann erwarten, daß dieser immunsuppressive Effekt auch in den Reaktionen auf Varidase zum Ausdruck kommt. In der Kontrollgruppe B zeigte sich eine Ver-

stärkung der Reaktionen auf Varidase durch den ersten Hauttest; es ist wahrscheinlich, daß der erste Test auch bei den Patienten die Reaktionsbereitschaft erhöhte.

Die Patienten Nr.1, 2, 3 und 4 zeigten eine Konversion. Nr.1 und 2 reagierten beim zweiten Test auf 25 I.E., Nr.3 und 4 dagegen schon auf 2,5 I.E. Varidase. Die unterschiedliche Reaktionsbereitschaft in der Rekonvaleszenz könnte dadurch bedingt sein, daß Nr.1 und 2 beim ersten Hauttest sensibilisiert wurden, während Nr.3 und 4 bereits vor ihrer Erkrankung sensibilisiert waren. Die Reaktionen der Patienten Nr.1 und 2 in der Rekonvaleszenz wären dann die Folge der Injektion von Varidase beim ersten Test gewesen und bedeuteten, daß sich die Patienten trotz ihrer Krankheit sensibilisieren ließen. Bei den Patienten Nr.3 und 4 könnte die akute Krankheit eine Reaktion auf Varidase verhindert haben. Die Booster-Injektion des ersten Hauttestes könnte dann dazu geführt haben, daß die Patienten beim zweiten Test schon auf die geringe Dosis von 2,5 I.E. reagierten.

Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß sich aus den Untersuchungsergebnissen mit Varidase keine Hinweise für die Richtigkeit dieser Interpretation ergaben: Da alle Kinder der Kontrollgruppe B schon beim ersten Test reagierten,ließ sich nicht die Frage beantworten, ob der Hauttest mit Varidase bei gesunden Kindern eine Sensibilisierung hervorrufen kann.

Sechs weitere Patienten erwiesen sich schon in der akuten Krankheitsphase als sensibilisiert (Nr.5, 6, 8, 10, 11 und 13). Bei ihnen könnte sowohl die Booster-Injektion des ersten Testes als auch eine Normalisierung der Immunität dazu beigetragen haben, daß sich die Reaktionen in der Rekonvaleszenz verstärkten.

Vier Patienten zeigten bei beiden Testen etwa gleich starke Reaktionen auf Varidase (Nr.7, 9, 12 und 14). Wenn man sich die Reaktionen dieser Patienten auf alle Testantigene vor Augen führt, so fällt auf, daß die Patienten Nr.9 und 14 in ihrer Reaktivität insgesamt konstant blieben: Beide reagierten auf Candida und Varidase; gegenüber beiden Antigenen

entwickelten sie zu Beginn und gegen Ende der Hepatitis etwa gleich starke Reaktionen. Wie auf Seite 40 und 41 ausgeführt, sind die Patienten Nr.9 und 14 gesondert zu beurteilen: Nr.9 wurde in einem sehr viel früheren Krankheitsstadium getestet als die anderen Patienten, und Nr.14 war als einziger an einer Non A - Non B Hepatitis erkrankt. Diese Besonderheiten der beiden Patienten haben vielleicht dazu geführt, daß sie - im Gegensatz zu den anderen Patienten - in der Rekonvaleszenz keine erhöhte Reaktionsbereitschaft zeigten.

Vergleicht man die Reaktivität der Patienten Nr.7 und 12 in den beiden Krankheitsstadien, so kann man zwar in ihren Reaktionen auf Varidase keine wesentliche Veränderung feststellen, doch führte der Hauttest mit PPD bei Nr.7 und mit Candida bei Nr.12 in der Rekonvaleszenz zu stärkeren Reaktionen als während der akuten Krankheit. Diese Diskrepanz der Ergebnisse mit Candida und PPD auf der einen Seite und Varidase auf der anderen kann nicht erklärt werden.

Ergebnisse und ihre Deutung seien noch einmal zusammengefaßt. Die Hautreaktionen auf Candida und PPD waren in der Kontrollgruppe B gut zu reproduzieren. Die Befunde bei den Patienten führten zur Schlußfolgerung einer gestörten zellulären Immunität bei akuter Virushepatitis. Die Teste mit Varidase ließen bei gesunden Kontrollen einen Booster-Effekt vermuten. Man kann annehmen, daß ein solcher auch bei den Patienten wirksam wurde. Eine Depression der Hautreaktionen auf Varidase durch die akute Hepatitis ist wahrscheinlich, aber nicht zu beweisen, da auch der Booster-Effekt allein verstärkte Reaktionen bewirkt haben könnte.

Den vierzehn in dieser Arbeit untersuchten Kindern wurde zu Beginn ihrer Erkrankung und in der Rekonvaleszenz Blut für Lymphozytenkulturen entnommen (7). Die Stimulation der Lymphozyten mit PHA im akuten Krankheitsstadium ließ bei zehn Patienten keine Störung in der Lymphozytenfunktion erkennen. Bei vier Patienten wurde im Vergleich zur Stimulation der Kontroll-Lymphozyten eine herabgesetzte Stimu-

lierbarkeit beobachtet (Nr.2, 3, 11 und 13). Die Hautteste hatten bei diesen vier Kindern keine eindeutigen Hinweise für eine Depression der zellulären Immunität erbracht: Sie hatten in beiden Krankheitsstadien nur auf Varidase reagiert; die Reaktionen hatten sich zwar beim Test in der Rekonvaleszenz verstärkt, doch könnte dies auch die Folge einer Booster-Injektion gewesen sein.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Intrakutanteste ließen die Ergebnisse der PHA-Stimulation von Lymphozyten nicht auf eine herabgesetzte zelluläre Immunität schließen. Eine ähnliche Dissoziation zwischen Ergebnissen von Hauttesten und PHA-Stimulation haben REED et al. (14) beschrieben. Der Begriff der zellulären Immunität beinhaltet eine Vielzahl von Funktionen, und die einzelnen Untersuchungsmethoden erfassen jeweils nur einen Teil aller zellulären Immunmechanismen. Es ist daher möglich, daß sich die Störung zellulärer Immunreaktionen durch die akute Virushepatitis nur mit der Methode der Intrakutanteste nachweisen läßt, daß sie jedoch nicht in einer verminderten PHA-Stimulation von Lymphozyten zum Ausdruck kommt.

Es seien nun die Ergebnisse dieser Arbeit im Zusammenhang mit den Untersuchungsbefunden anderer Autoren erörtert. Die Befunde von GAJDA et al. (8), die ebenfalls vergleichende Hauttestuntersuchungen in zwei Krankheitsstadien durchführten, stimmen mit denen der vorliegenden Arbeit überein: Im akuten Stadium der Virushepatitis zeigte sich eine verminderte Reaktionsbereitschaft auf Tuberkulin.

TONG et al. (19) testeten 6 Patienten mit akuter Hepatitis B mit verschiedenen Antigenen und fanden bei allen Patienten mindestens eine Reaktion. Die zelluläre Immunität war also durch die Virusinfektion nicht so weit gestört, daß die Patienten keine verzögerten Hautreaktionen mehr entwickeln konnten. Eine geringergradige Depression zellulärer Immunreaktionen läßt sich jedoch nur erfassen, wenn man die Reaktionsbereitschaft der Patienten während der akuten Krankheit mit ihrer Reaktivität in der Rekonvaleszenz vergleichen kann.

SODOMANN und HAVEMANN (16) führten Hautteste bei 23 Patienten mit akuter Australia-Antigen-positiver und -negativer Hepatitis durch. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen. Wegen der großen individuellen Unterschiede in der Reaktivität gegenüber verschiedenen Testantigenen hätte man auch bei dieser Untersuchung nur ausgeprägte Störungen der zellulären Immunität erkennen können.

Der DNCB-Test wurde im akuten Stadium der Hepatitis häufig normal gefunden (2, 10, 16). Die Sensibilisierung mit einem neuen Antigen scheint also während der akuten Krankheit möglich zu sein. Ergebnisse dieser Arbeit könnten das bestätigen: Die Hautreaktionen einiger Patienten auf Varidase nur im Stadium der Rekonvaleszenz sind vielleicht ebenfalls auf eine Sensibilisierung im akuten Krankheitsstadium zurückzuführen.

Die vorliegenden Untersuchungen haben Hinweise dafür erbracht, daß im akuten Stadium der Virushepatitis die Fähigkeit, verzögerte Hautreaktionen zu entwickeln, herabgesetzt ist. Offen bleibt die Frage, ob die verminderte Reaktivität auf einer Störung der T-Zell-Funktion beruht oder durch eine Hemmung all der anderen Mechanismen bedingt ist, die an einer verzögerten Hautreaktion beteiligt sind.

Das von uns erfaßte Krankengut ist zu gering, um verbindliche Aussagen vor allem über die Befunde bei Hepatitis B und Non A - Non B machen zu können. Wir halten jedoch die Ergebnisse für ausreichend eindeutig, um für das Vorgehen in der Klinik Konsequenzen zu ziehen: Hauttestuntersuchungen, insbesondere der Tuberkulintest, sollten nicht im akuten Stadium, sondern erst in der Rekonvaleszenz der Virushepatitis durchgeführt werden.

VII. Z U S A M M E N F A S S U N G

Intrakutanteste bei 14 Kindern mit akuter viraler Hepatitis zu Beginn der Krankheit und im Stadium der Rekonvaleszenz deuteten auf eine Beeinträchtigung zellulärer Immunreaktionen hin.

Untersucht wurden 11 Patienten mit Hepatitis A, 2 mit Hepatitis B und einer mit Non A - Non B Hepatitis. Als Testantigene dienten Candida albicans, Tuberkulin (PPD) und Streptokinase-Streptodornase (Varidase).

Die Hautteste mit Candida und PPD führten bei einer Kontrollgruppe von 5 gesunden Kindern zu gut reproduzierbaren Ergebnissen. Dagegen reagierten 4 Patienten auf Candida und 2 auf PPD in der Rekonvaleszenz stärker als im akuten Krankheitsstadium. Diese Ergebnisse ließen auf eine Hemmung zellulärer Immunreaktionen durch die akute Krankheit schließen.

Die Testung mit Varidase bewirkte bei 5 Kontrollkindern eine erhöhte Reaktionsbereitschaft für das Antigen. 10 Patienten entwickelten in der Rekonvaleszenz stärkere Reaktionen auf Varidase als zu Beginn der Krankheit. Aufgrund der Ergebnisse bei den Kontrollkindern ließ sich dies nicht eindeutig auf eine Depression zellulärer Immunität durch die akute Hepatitis zurückführen: Auch ein Booster-Effekt der vorherigen Injektion von Varidase könnte die erhöhte Reaktivität in der Rekonvaleszenz verursacht haben.

Die Ergebnisse sind von klinischer Bedeutung, da sie auf die geringe Aussagekraft von Tuberkulintesten im akuten Stadium der Hepatitis verweisen: Tuberkulinteste sollten erst in der Rekonvaleszenz der Virushepatitis durchgeführt werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BLOOM, B.R. und BENNETT, B.: Macrophages and Delayed-type Hypersensitivity.
   Seminars in hematology, Bd.7, 215-24, 1970

2. BRCOSKO, W.J., SWIDERSKA, H., SZYMANSKA, J., DEBSKI, R., HOLLAND, P.V.: DNCB-test in hepatitis.
   Lancet II, 155-6, 1974

3. DUBOCZKY, B.O.: Practical significance of booster effect of delayed type of skin test.
   Am. Rev. Resp. Dis., Bd.103, 719-21, 1971

4. DUDLEY, F.J., FOX, R.A., SHERLOCK, S.: Cellular immunity and hepatitis associated AuAg liver disease.
   Lancet I, 723-6, 1972

5. FIASCHI, E., NACCARATO, R., FAGIOLO, U., FARINI, R.: Some aspects of humoral and cellular immunity in acute viral hepatitis.
   Rev. Medicochir. Mal. Foie, Bd.45, 215-26, 1970

6. FRANZEN, C., BRODERSEN, M., FRÖSNER, G., STRÖDER, J., WIEBECKE, D.: Hepatitis Type A, B, and Non A - Non B in childhood.
   Europ. J. Ped. (im Druck)

7. FRANZEN, C., HONERJÄGER, G., STRÖDER, J.: (in Vorbereitung)

8. GAJDA, A., ELLERT-ZYGADLOWSKA, J., HALOTA, W.: Tuberkulin Reactions in Patients with Acute Viral Hepatitis.
   Przeglad Lekarski, Bd.35, 287-9, 1978

9. HALL, C.B. und KANTOR, F.S.: Depression of established Delayed Hypersensitivity by Mumps Virus.
   J. Immunol., Bd.108, 81-5, 1972

10. KANAKOUDI-TSAKALIDIS, F.: DNCB Skin Test in Hepatitis.
    Lancet II, 518, 1974

11. KANTOR, F.S., MANGI, R.J., NIEDERMAN, J.C., KELLEHER, J.E., DWYER, J.M., EVANS, A.S.: Depression of cell-mediated immunity during acute infectious mononucleosis.
    N. Engl. J. Med., Bd.291, 1149-53, 1974

12. PALMER, D.L. und REED, W.P.: Delayed Hypersensitivity Skin Testing.
    J. Inf. Dis., Bd.130, 132-7, 1974

13. VON PIRQUET, C. .: Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Masern.
Dtsch. Med. Wochenschr., Bd.34, 1297-1300, 1908

14. REED, W.P., OLDS, J.W., KISCH, A.L.: Decreased Skin-Test Reactivity Associated with Influenca.
J. Inf. Dis., Bd.125, 398-402, 1972

15. SHERLOCK, S.: Immunological reactivity and viral hepatitis.
Bull. N. Y. Acad. Med., Bd.51, 528-32, 1975

16. SODOMANN, C.P. und HAVEMANN, K.: Die Bedeutung zellulärer Immunreaktionen bei der Hepatitis.
Internist, Bd.14, 583-95, 1973

17. SOKAL, J.E.: Measurement of delayed skin-test responses.
N. Engl. J. Med., Bd.293, 501-2, 1975

18. TOH, B.H., ROBERTS-THOMSON, J.C., MATHEWS, J.D., SENGA WHITTINGHAM, MACKAY, J.R.: Depression of cell-mediated immunity in old age and the immunopathic diseases L.E., chronic hepatitis and rheumatoid arthritis.
Clin. exp. Immunol., Bd.14, 193-202, 1973

19. TONG, M.J., WALLACE, A.M., PETERS, R.L., REYNOLDS, T.B.: Lymphocyte stimulation in hepatitis B infections.
N. Engl. J. Med., Bd.293, 318-22, 1975

20. WESTON, W.L., BOCK, G., GOLD, M.: Skin Tests: Cause of Induration.
N. Engl. J. Med., Bd.295, 282, 1976

Herrn Professor Dr.Dr.h.c. J. Ströder danke ich sehr für Gewährung der Arbeitsmöglichkeit an der Universitäts-kinderklinik Würzburg

Frau Dr. C. Franzen stellte das Thema dieser Arbeit. Ich danke ihr herzlich für die stets freundlich gewährte Unterstützung und für wertvolle Ratschläge.

L e b e n s l a u f

Am 20. Oktober 1952 wurde ich in Frankfurt am Main geboren als Tochter des Universitätsprofessors Dr. Richard Honerjäger und seiner Frau Dr. Monica, geb. Sohm.

Nach vier Grundschuljahren besuchte ich von 1963 ab das altsprachliche Gymnasium zu Berlin-Steglitz. Im Januar 1972 beendete ich meine Schulausbildung mit dem Abitur.

Im Sommersemester 1972 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Nach bestandenem Physikum im Sommer 1974 setzte ich es an der Universität Würzburg fort. Ich schloß das Studium im Mai 1979 mit dem Staatsexamen ab.

Seit dem 1. August 1979 bin ich als Assistenzärztin in der Anästhesie-Abteilung des Landkrankenhauses Coburg beschäftigt.

Coburg, den 4. Oktober 1979

Gisela Honerjäger